

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04014

研究課題名(和文)光コヒーレンス生体内局在水分量計測システム

研究課題名(英文) Dynamic imaging of the moisture content in the biological tissue by optical coherence tomography

研究代表者

岩井 俊昭 (Iwai, Toshiaki)

東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80183193

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：生体内組織に含有する水の動態は、その生命活動を担う情報として認識されているが、その計測法ならびに撮像法は確立されていない。本研究では、生体物質による散乱が小さい近赤外領域において、水の吸収が小さい波長とそれが大きい波長の2光波の同時注入光コヒーレンス断層撮像システムを構築した。特に、同時に動作させた高速な2台の分光部と高速ビーム走査により、2波長の近赤外光の実時間断層撮像に成功した。2波長の近赤外光を用いることにより、生体組織の断層画像と水分分布画像を同時に取得できることを実証した。本システムは、ヒト皮膚表層組織に分布する水分量イメージングに適用可能である。

研究成果の概要(英文)：Dynamics of water content in a biological tissue is important information of a biological activity. In the research, we first verified the Beer-Lambert law in the near-infrared optical coherence tomography because it can detect only the light keeping the coherency that propagates rectilinearly and is retro-reflected from scatters. Second, we investigated quantitative measurement of the water content distributed in a biological tissue using a double-wavelengths optical coherence tomography system in the time domain. Finally we built up the fast spectral-domain optical coherence tomography system, which can process spectroscopically the double-wavelengths interference intensities at the same time. The potential of the double-wavelengths optical coherence tomography system was demonstrated in imaging the temporal variation of the water content distributed in the tissue of plants.

研究分野：バイオフォトンクス

キーワード：光コヒーレンストモグラフィ 近赤外光 水分量 水分量動態イメージング 吸収 散乱 ランバート
・ベール則 スペクトル領域

1. 研究開始当初の背景

皮膚表層の新陳代謝の活性とそこに保持される水の分布と量との関係を定量的に評価したいとする、皮膚健康科学や歯科口腔外科における要求がある。皮膚健康科学においては、皮膚表層の保湿力が、美容に留まらずアトピー性皮膚炎などの皮膚疾患の予防と治療に関係しているため、皮膚表層の水分量計測とその分布イメージングが有効な情報となる。歯科口腔外科では、口腔乾燥症の診断のために口腔内粘膜の保水量、特に舌組織の保水量とその構造との関係を定量化することが重要である。しかしながら、現在流通している水分量計は、被測定体積内に含まれる水分の総量が計測されるものである。したがって、流通している計測法では、上記の要求を解決できない。

生体内組織に含有する水の動態は、その生命活動を担う情報として重要である。したがって、生体組織内において局所的に分布する水分量を定量的に計測すること、ならびに時空間で変化する水分分布の動態イメージングを行う技術は、生命活動を解析する上で基本技術になり得る。本研究では、生体組織を構成する物質の散乱が小さく、水の吸収が大きい近赤外光を用いて、組織内の水分量イメージングを実現することが目的である。

2. 研究の目的

本研究では、組織深部に侵達する波長の光と水に吸収される波長の光を光コヒーレンス撮像システムに同時注入することによって、生体組織の構造と局所的に分布する水分量の時空間動態イメージングならびに定量計測を実現する。図1に示すように生体物質は近赤外領域では吸収が小さいが、水のそれは顕著に増加する。一方、近赤外領域では散乱は吸収に比すると小さい。したがって、水の吸収の極大値をもつ波長 1450nm 付近と極小値をもつ波長 1320nm または 1060nm 付近の近赤外光を利用し、両波長の断層画像によって生体組織内の水分分布と水分量をイメージングする。

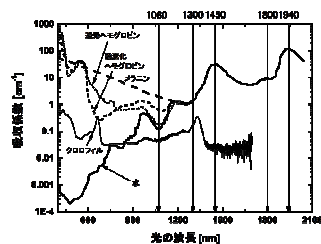


図1 水と生体物質の吸収スペクトルおよび代表的な近赤外光源の波長

本研究の成果は、最終的には皮膚健康科学ならびに歯科口腔外科における臨床計測に資することを目的としている。

3. 研究の方法

① 2波長注入時間領域光コヒーレンス断層撮像システムの開発

波長 1300nm と 1480nm の低コヒーレンス光源 (SLD 光源) を用いて、2波長同時注入時間領域光コヒーレンス断層撮像システ

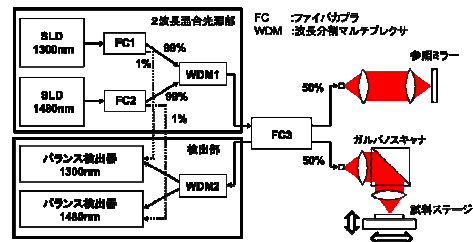


図2 2波長注入時間領域光コヒーレンス断層撮像システム

ムの構築を行い、植物の表層組織内に局在する水の定量測定と空間分布イメージングの可能性について検証する。時間領域光コヒーレンス断層撮像法であるため実時間計測は不可能である。そのため、葉内の水分量の変動速度を制御し、局在する水分の定量測定と空間分布イメージングを実証した。

② 近赤外分光器を用いたスペクトル領域光コヒーレンス断層撮像システム

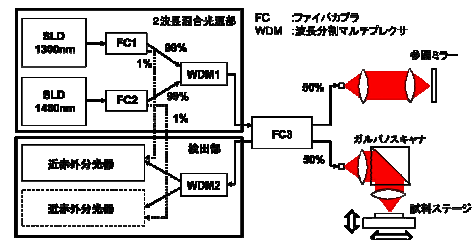


図3 近赤外分光器を用いたフーリエ領域光コヒーレンス断層撮像システム

本申請で購入する近赤外分光器を導入することによって、スペクトル領域光コヒーレンス断層撮像システムを実現し、植物組織内に局在する水分の実時間定量測定と時間変化する空間分布イメージングの可能性について検証した。

③空間分割2波長注入スペクトル領域光コヒーレンス断層撮像システム

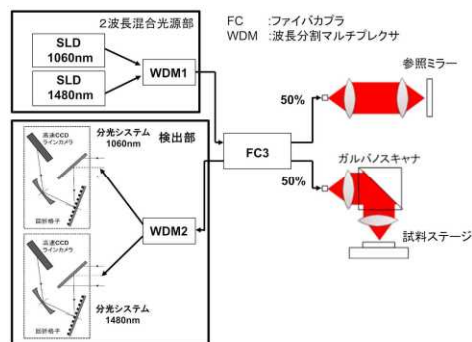


図4 空間分割2波長注入スペクトル領域光コヒーレンス断層撮像システム

②のシステムに光ビーム走査系を導入することによって、実時間2次元撮像システムが構築可能となるため、自然状態での葉組織内水分イメージングとヒト皮膚組織内

の水分量の定量計測を行う。また、本申請で購入する2台の高速近赤外 InGaAs リニアイメージングセンサを用いて、中心波長を 1060nm と 1480nm に設定した2系統の高速近赤外分光系を構築し、干渉光を空間的に分割導波することによって2波長同時計測システムを構築した。これによって、高速に同時刻・同位置の2波長の断層撮像が可能になる。このことによって、生体表層構造に局在分布する水分の時空間動態分布イメージングを実現した。

4. 研究成果

① 光コヒーレンス撮像における Beer-Lambert 則の検証

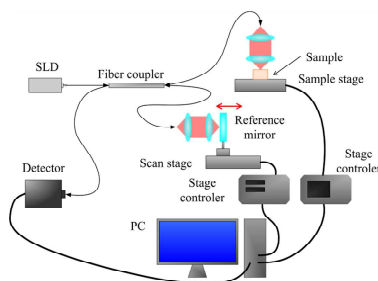


図5 近赤外時間領域光コヒーレンス断層撮像システム

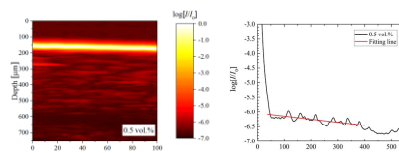
図5に、OCT計測装置の概略図を示す。光源としては、中心波長と波長幅がそれぞれ $\lambda_0=1362\text{ nm}$ と $\Delta\lambda=38\text{ nm}$ のスーパールミネッセントダイオード(Super Luminescence Diode, SLD)光源を使用した。OCT計測では、光源の時間コヒーレンス長によって空間的に限定された散乱体積から発生した正反射方向への散乱光が干渉強度を形成する。本研究に使用した光源の時間コヒーレンス長は、 $22\text{ }\mu\text{m}$ である。この時間コヒーレンス長が高密度媒質の平均自由行程よりも小さいため、低次の散乱光である準直進光の抽出が可能となる。このことによって、散乱光の往復光路長を確定することができる。

OCT計測で検出する後方散乱光は、散乱媒質を直進的に伝搬する光であり、その強度 I は、媒質の吸収係数と等価散乱係数に関係しており、Beer-Lambert則に従って減衰する。図6は、温めた寒天溶液に粒径 $0.5\text{ }\mu\text{m}$ のシリカ粒子を散乱体として混合し、冷却固定したファントムを示す。シリカ粒子は濃度0.5、1、2、3、4および5 vol.%を用いており、ファントムの厚さは 1.5 mm に固定した。

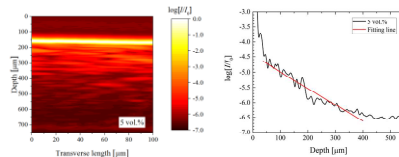
図7は、シリカ粒子の濃度が(a) 0.5 vol.%と(b) 5 vol.%のファントムに対する OCT 計



図6 空間分割2波長注入スペクトル領域光コヒーレンス断層撮像システム



(a) シリカ粒子の体積濃度 0.5 vol.% のファントム



(b) シリカ粒子の体積濃度 5 vol.% のファントム

図7 シリカ粒子ファントムの撮像された断層図と深度の変化に対する強度プロファイル

測の実験結果を示す。左図は後方散乱光強度から再構成されたファントムの断層画像を示し、右図はファントム表面からのフレネル反射の位置を基準とし、ファントム内の深さを変数としたときの対数規格化強度変化を示す。後者は、光軸垂直方向の20本の後方散乱光強度を平均化した。左図の断層画像において、散乱光強度の分布は、横方向に対して筋状に分布している。5 vol.%のファントムの散乱光強度の分布では0.5 vol.%のファントムのそれより強い強度の分布が表面付近に集中している。このような定性的な変化を、右図の対数規格化強度によって定量評価する。対数規格化強度において、ファントム内部からの後方散乱光強度の減衰は直線的に減衰している。このことから、Beer-Lambert則に従って光強度が減衰していることを確認できる。対数規格化強度に対して直線のモデル関数に対して最小二乗フィッティング処理を行い、この減衰の傾きを算出する。(2)式よりこの傾きから減衰係数を評価すると、0.5 vol.%と5 vol.%のファントムの減衰係数は、それぞれ 5.1 cm^{-1} および 27.2 cm^{-1} となった。

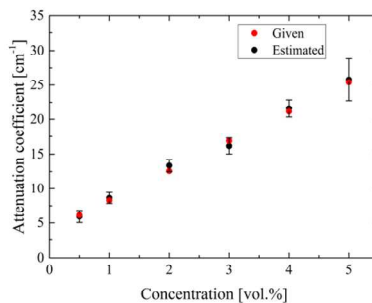


図8 粒子の体積濃度の変化に対する吸収係数の変化についてファントム実験とMie散乱理論との比較。

図8にシリカ粒子の濃度を0.5~5 vol.%の範囲で6種類のファントムを作製し、減衰係数を測定した結果を示す。また、測定値は各濃度のファントムに対してそれぞれ8回測定した結果の平均値を示し、誤差は

それらの標準偏差を示す。一方、各濃度の減衰係数の理論値としては、Mie 散乱理論を用いて計算した等価散乱係数と光源中心波長における水の吸収係数の和を用いた。吸収係数において、シリカ粒子の吸収係数と寒天の吸収係数は 0 cm^{-1} とした。この実験の結果として、理論値と測定値の減衰係数の間には良い一致を得た。このことから、OCT 計測による組織の散乱計測については、Beer-Lambert 則を利用可能であることが確認された。

さらに、近赤外光コヒーレンス断層撮像法が周囲媒質の吸収に影響されることなく、水の分布の測定が可能である必要性がある。そこで、吸収媒質として、シアンとマゼンダのプリンタインクを濃度を変化させて混合した。その結果、本手法によって、吸収の影響を受けることなく、水の吸収のみを評価できることを確認した。

② 時間領域光コヒーレンス断層撮像による含水量イメージング

時間領域光コヒーレンス断層撮像法による植物内の含水量イメージングを、セロリの茎に対して試みた。図 9 に、植物組織内水分分布イメージングの検証に用いたセロリの茎を示す。撮像前に資料は 1 日水に浸し、組織内部に水分を充填させた。



図9 植物の資料として用いたセロリの茎。

測定範囲は深さ方向に光路長で 1 mm、横方向には OCT の横方向分解能を考慮して、 $5 \mu\text{m}$ 間隔で 100 点を計測した。また、組織内のランダムな構造から発生するスペックル雑音は、同じ測定範囲について 20 回の平均化処理を施して解消した。

図 10 は、十分に水分が充填されたセロリの茎に対して、計測開始直後と 5 時間後の断層画像とそれから生成した深度に対する強度プロファイルを示す。ここで、使用した近赤外光は、吸収が小さい波長 1050 nm と吸収が極大値をとる 1480 nm である。計測開始直後では、セロリの組織に水分が十分に充填されているため、1050 nm の断層図に比べて 1480 nm のそれでは、横長の暗部が随所に観測される。これは、1480 nm の光が水分に吸収されていることを示す。また、1480 nm の光の侵達長が短いことも認められる。よって、強度の減衰率から 1050 nm と 1480 nm の光に対する吸収係数を見積もると、それぞれ 3.19 cm^{-1} と 5.06 cm^{-1} となった。一方、5 時間が経過した後では、1450

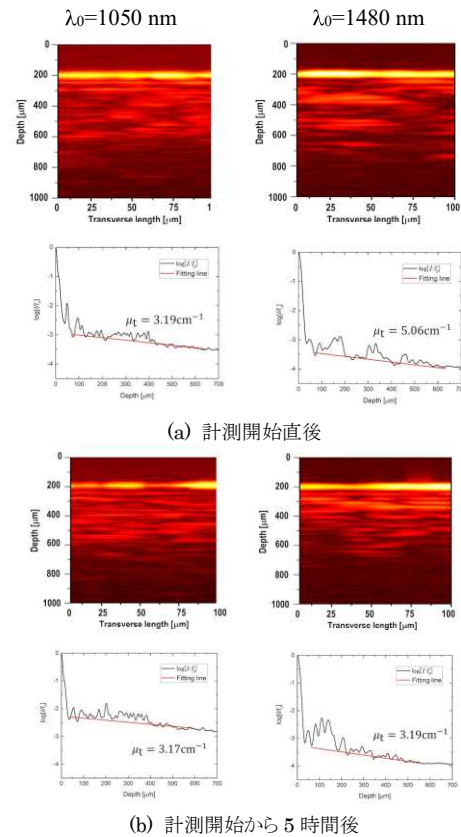


図10 時間領域光コヒーレンス断層撮像システムによるセロリの茎の断層図と強度プロファイル。

nm の断層図に認められた筋状の暗部はほぼ消失し、水分が蒸発したことが予想される。強度プロファイルから吸収係数を見積もると、1050 nm と 1480 nm の光の光に対してそれぞれ 3.17 cm^{-1} と 3.19 cm^{-1} となり、ほぼ等しい値となった。

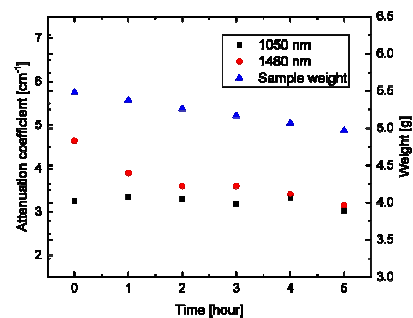


図11 空間分割 2 波長注入スペクトル領域光コヒーレンス断層撮像システム

図 11 は、図 10 で示した時間経過に対する吸収係数の変化を定量的に調べた結果である。参考として、セロリの茎の時間経過に対する重量変化を示す。図より、1050nm については、評価された吸収係数は、時間経過に対してほぼ一定値を取る。一方、水の吸収の影響が大きい 1480 nm 煮たいては、時間経過と共に水部が蒸発する

ため吸収係数が減少する。しかも、その減少率はセロリの茎の重量の時間変化と完全に一致する。よって、光コヒーレンス断層撮像を利用して、生体組織中の水分量を定量的に計測できることが実証された。

③ 空間分割スペクトル領域光コヒーレンス断層撮像による含水量イメージング

①と②の近赤外時間領域光コヒーレンス断層撮像法を利用すると、植物内の含水量が定量的に計測し、かつ組織内の含水量分布イメージングが可能であることを示した。しかしながら、時間領域法では長大な撮像時間を必要とする。植物内の含水量イメージングを実時間で行なうために、高速な近赤外分光部を具えたスペクトル領域光コヒーレンス断層撮像システムを構築した。

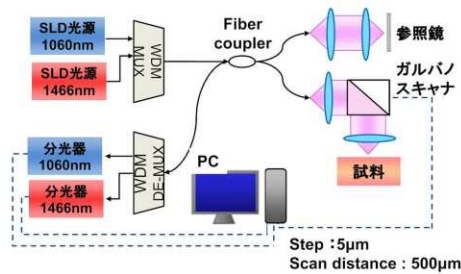


図12 空間分割2波長注入スペクトル領域光コヒーレンス断層撮像システム

図12は、波長1060nmと1480nmの分光部を具える実時間スペクトル領域光コヒーレンス断層撮像システムを示す。ここで、2波長の光は、波長分割多重素子(WDM)を経て1本のファイバに導波され、マイケルソン干渉計に入力される。一方、参照光と信号光は、再びWDMで2波長に分波されて、それぞれが分光器に入力される。このことによって、近赤外の2波長の光を同時に試料の同位置に入射可能となり、同時

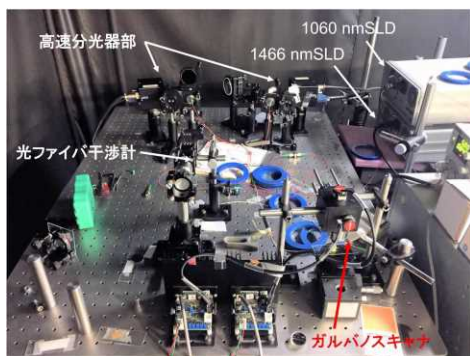


図13 構築した空間分割2波長注入スペクトル領域光コヒーレンス断層撮像システム

中心波長	構成	照射条件	センサタイプ	画素数	ラインレート	波長分解幅	DCCT最大測定深度
1060 nm	シムルニターナ	プレーズド	InGaAs	1084	28000 lines/s	0.11 nm	2.84 mm
1466 nm	シムルニターナ	プレーズド	InGaAs	1084	28000 lines/s	0.14 nm	1.81 mm

表1 高速分光部の性能

に断層撮像されることになる。

図13は、実際に構築した空間分割スペクトル領域光コヒーレンス断層撮像システムの全景である。さらに、表1は、それぞれ高速近赤外分光部とその性能を示す。中心波長を1060nmと1466nmに設定した2台の分光部を同時に動作させた。

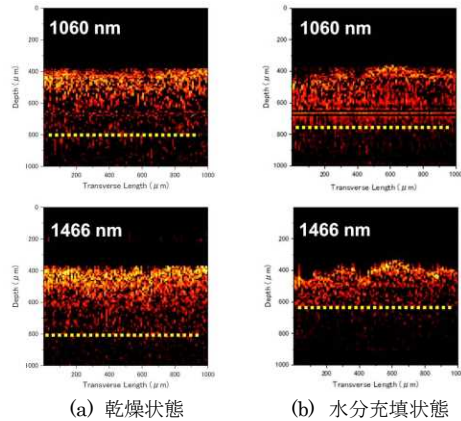


図14 空間分割2波長注入スペクトル領域光コヒーレンス断層撮像システムによって撮像されたシート状粉砕葉の水分による侵達深度の変化。

図14は、乾燥した葉を粉砕・圧縮してシート状の加工した試料に対して、乾燥状態と水に浸して十分に水分を内部に充填した状態で、断層撮像した結果である。乾燥状態では、両波長ともに侵達深度に差異は認められない。水分充填状態では、吸収の影響が小さい1060nmでは乾燥状態と変化はないが、1466nmでは水分の吸収によって侵達深度が大きく減少する。

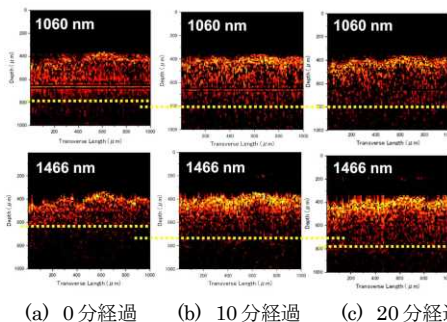


図15 空間分割2波長注入スペクトル領域光コヒーレンス断層撮像システムによって撮像された水分充填されたシート状粉砕葉の断層画像の経過時間に対する変化。

図15は、十分に水分を充填させたシート状粉砕葉の断層図の経過時間に対する変化を示す。波長1060nmでは水分の吸収の影響が小さいので、時間が経過しても侵達深度に変化は見られない。一方、1466nmでは、時間が経過するとともに、水分が蒸発して吸収が減少し、侵達深度が増加している。以上の結果より、空間分割2波長注入スペクトル領域光コヒーレンス断層撮像システムは、設計通りの性能を示した。

3年間の研究期間で、目的の撮像システムを完成させ、その性能の評価を終了した。現在、水分分布イメージの作成が進行中であり、この点について研究の達成が不十分であった。最終目的はヒトの皮膚表層に分布する水分量のイメージングであったが、まだ実現していない。しかしながら、同時・同位置を2波長で撮像できることを実証し、ごく近い将来にヒトに対する水分の動態イメージングが達成されると確信している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

- 1) D. Maeda, T. Iwai, and M. Namiki, "Diffuse light reflectometry for measuring scattering and absorption coefficients of a biological tissue," Proc. SPIE, Vol. **10711**, DOI: 10.1117/12.2319355 (2018). (査読有)
- 2) E. Tokunaga and T. Iwai, "Comparative study on visible-OCT imagings using a LED and a super-continuum laser with a wavelength-tunable filter," Proc. SPIE, Vol. **102511**, DOI: 10.1117/12.2272372 (2017). (査読有)
- 3) T. Ida, H. Iwazaki, Y. Kawaguchi, S. Kawauchi, T. Ohkura, K. Iwaya, H. Tsuda, D. Saitoh, S. Sato, and T. Iwai, "Burn depth assessments by photoacoustic imaging and laser Doppler imaging," Wound Repair and Regeneration, Vol. **24**, No.2, pp.349-355, Doi: 10.1111/wrr.12374 (2016). (査読有)
- 4) T. Ago, T. Iwai, and R. Yokota, "Extinction measurement of dense media by an optical coherence tomography technique," Proc. SPIE, Vol. **100240**, DOI: (査読有)10.1117/12.2246364 (2016).

他3編

[学会発表] (計32件)

- 1) 牧野健, 岩井俊昭, スペクトル領域2波長近赤外OCTシステム, 第64回応用物理学会春季学術講演会, 2018.3.18 早稲田大学, 東京.
- 2) 横田涼子, 岩井俊昭, 分光コヒーレンス断層撮像法による植物組織内水分イメージング, Optics & Photonics Japan 2017 (OPJ2017), 2017.11.1, 筑波大学東京キャンパス, 東京.
- 3) E. Tokunaga and T. Iwai, "Optical Evaluation of Skin Imaged by Optical Coherence Tomography," The Twelfth Japan-Finland Joint Symposium on Optics in Engineering, 2017.9.13, Sado, Nigata, Japan.
- 4) E. Tokunaga, A. Itagi, and T. Iwai, "Evaluation of skin Surface Properties Using OCT with High Spatial Coherence Light Source," The 24th Congress of the

International Commission for Optics, 2017.8.24, Tokyo, Japan.

- 5) T. Iwai and Y. Ago, "Attenuation-coefficient Imaging of Dense Media by Optical Coherence Tomography," 2017 European Conferences on Biomedical Optics (ECBO), 2017.6.29, Munich, Germany.
- 6) 岩井俊昭, 光コヒーレンストモグラフィの基礎, 光応用技術シンポジウム Senspec2917, 2017.6.8, パシフィコ横浜, 横浜.(招待講演)
- 7) 岩井俊昭, 分光解析のための顕微光コヒーレンス断層撮像法, 第64回応用物理学会春季学術講演会, 2017.3.15 パシフィコ横浜, 横浜.(招待講演)
- 8) T. Ago, T. Iwai, and R. Yokota, "Extinction measurement of dense media by an optical coherence tomography technique," SPIE Photonics ASIA, 2016.10.12, Beijing, China.
- 9) 横田涼子, 吾郷友樹, 岩井俊昭, OCT法による植物組織内含水イメージングの試み, 第77回応用物理学会秋季学術講演会, 2016.9.14, 新潟朱鷺国際会議場, 新潟.
- 10) 岩井俊昭, 生体組織内の光散乱・伝搬現象に基づく生体情報計測, 日本光学会第41回光学シンポジウムチュートリアル～バイオと光技術～, 2016.6.22, 東京大学生産技術研究所, 東京.(招待講演)
- 11) 吾郷友樹, 横田涼子, 岩井俊昭, 拡散媒質のOCT吸収・散乱係数計測, 第57回光波センシング技術研究会講演会, 2016.6.15, 東京理科大学, 東京.
- 12) 岩井俊昭, 機能的光コヒーレンストモグラフィ, Optics & Photonics International Exhibition OPIE'16 展示会特別セミナー, 2016.5.20, パシフィコ横浜, 横浜.(招待講演)
- 13) 吾郷友樹, 横田涼子, 岩井俊昭, OCT散乱・吸収計測におけるBeer-Lambert則の定量評価, 第63回応用物理学会春季学術講演会, 2016.3.21, 東京工業大学, 東京.
- 14) 吾郷友樹, 岩井俊昭, ス拡散媒質の散乱・吸収計測におけるBeer-Lambert則, Optics & Photonics Japan 2015 (OPJ2015), 2015.10.29, 筑波大学東京キャンパス, 東京.

他18件

[その他]

ホームページ等

http://www.tuat.ac.jp/~iwailab/index.files/Sub_Research_J.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

岩井 俊昭 (IWAI, Toshiaki)

東京農工大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：80183193